

Schmidt, Helmut

Diss. Mainz

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Deutschen Klinik für Diagnostik Wiesbaden

LABORDIAGNOSTIK BEI DER POLYMYALGIA RHEUMATICA
UND RIESENZELLARTERITIIS

EINE RETROSPEKTIVE STUDIE UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG VON GERINNUNGSVERÄNDERUNGEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

dem Fachbereich Medizin
vorgelegt von

HELMUT SCHMIDT
aus Landau in der Pfalz

Mainz 1986

Dekan: Professor Dr. med. J. Michaelis

1. Gutachter: Professor Dr. med. B. Knick

2. Gutachter: Professor Dr. med. K. Miehle

Tag der Promotion: 14.10.1986

GLIEDERUNG

1. Einleitung und Problemstellung
 - 1.1. Symptomatik, Nomenklatur und Klassifizierung der Krankheitsbilder
 - 1.2. Diagnostische Probleme
 - 1.3. Ziel der Untersuchung

2. Eigene Untersuchungen
 - 2.1. Patientengruppen
 - 2.1.1. Zuordnungskriterien
 - 2.1.2. Geschlechts- und Altersverteilung
 - 2.2. Untersuchungsparameter
 - 2.2.1. Klinische Befunde
 - 2.2.1.1. Allgemeinsymptome
 - 2.2.1.2. Schmerzlokalisationen
 - 2.2.2. Laborbefunde
 - 2.2.2.1. Begleitparameter
 - 2.2.2.2. Gerinnungsparameter
 - 2.3. Methoden
 - 2.3.1. Labormethoden
 - 2.3.2. Statistische Berechnungen
 - 2.3.3. Einführung und Ermittlung eines Diskordanzkoeffizienten

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Befunde

3.1.1. Allgemeinsymptome

3.1.2. Schmerzlokalisationen

3.2. Laborbefunde

3.2.1. Begleitparameter

3.2.2. Gerinnungsparameter

4. Diskussion

4.1. Patientengut

4.2. Klinische Befunde

4.2.1. Allgemeinsymptome

4.2.2. Schmerzlokalisationen

4.3. Laborbefunde

4.3.1. Begleitparameter

4.3.2. Gerinnungsparameter

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

Anlagen:

Erhebungsbogen

Lebenslauf

1. EINLEITUNG und PROBLEMSTELLUNG

1.1. Symptomatik, Nomenklatur und Klassifizierung der Krankheitsbilder

Die im Titel dieser Arbeit genannten Erkrankungen Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis bezeichnen nach der heute überwiegenden Auffassung Varianten eines Leidens, dessen Ätiologie und Pathogenese noch weitgehend unbekannt sind (9, 10, 28, 35, 38, 51, 65, 66, 67, 91).

Es handelt sich bei der Polymyalgia rheumatica und bei der Riesenzellarteriitis jeweils um akut auftretende, entzündliche Allgemeinerkrankungen mit überwiegend chronischer Verlaufsform. Die Inzidenzgipfel liegen im siebten und achten Lebensjahrzehnt. Im Vordergrund der Symptomatik stehen symmetrische Schwäche- und Schmerzzustände der Schulter- und Beckengürtelmuskulatur im Sinne eines periartikulären Weichteilschmerzes. In Koinzidenz damit treten häufig Kopfschmerzen auf, die überwiegend als Schläfenkopfschmerzen ausgeprägt sind, vor allem bei Patienten mit nachgewiesener Riesenzellarteriitis der Temporalarterien.

Selten fehlen Allgemeinsymptome entzündlicher Erkrankungen wie Inappetenz - mit der Folge oft erheblicher Gewichtsabnahme - und Temperaturanstiege in den subfebrilen, gelegentlich auch in den febrilen Bereich. Daraus resultiert dann oft eine ausgeprägte Abgeschlagenheit, sodaß uns viele der älteren Patienten in einem sehr reduzierten Allgemein- und Ernährungszustand gegenüber treten.

Die gemeinsame Symptomatik weist also bereits darauf hin, daß es sich hier nicht um zwei Phänomene unterschiedlicher Nosologie zu handeln scheint. Die Gründe für die Konkurrenz einer klinisch - beschreibenden mit einer morphologisch - definierenden Nomenklatur liegen einerseits in den sowohl gemeinsam als auch separat vorzufindenden Symptomen und Befunden. Andererseits begründen sie sich aber auch in der historischen Entwicklung von Krankheitsbezeichnungen, deren klinisches Substrat bis noch vor etwa zwei Jahrzehnten eher ein Schattendasein im Rahmen der praktischen Rheumatologie gefristet hatte (54). Wie vielfältig die Nomenklatur für die Polymyalgia rheumatica sich im Laufe der Zeit entwickelte zeigt Tabelle 1)

Tabelle 1) Historische Synonyme der Polymyalgia
rheumatica

Autoren	Jahrgang	Bezeichnung	
BRUCE	1888	senile rheumatic gout	(12)
HOLST	1945	peri-extra-articular rheumatisme	(45)
KERSLEY	1951	myalgic syndrom of the aged	(57)
PORSMAN	1951	special type of arthritis in old age	(74)
FORESTIER	1953	Pseudo-polyarthrite rhizomelique	(22)
BAGRATUNI	1956	anarthritic rheumatoid disease	(4)
BARBER	1957	Polymyalgia rheumatica	(5)
SERRE	1962	Rhumatisme inflammatoire rhizomel.	(85)
ALESTIC	1963	Arteritis senilis	(1)
HAMRIN	1964	Polymyalgia arteritica	(36)

Ohne schon einen möglichen Zusammenhang mit den genannten Erkrankungen zu kennen, geht die erste überlieferte Beschreibung einer Arteriitis temporalis auf HUTCHINSON (50) zurück. Die ersten histologischen Befunde der Riesenzellarteriitis von Temporalarterien wurden von HORTON und MAGATH (47) erhoben, sodaß auch heute noch von HORTON - Riesenzellarteriitis, bzw. vom HORTON-MAGATH-BROWN - Syndrom gesprochen wird (46, 79).

Seit 1973 werden Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis gemeinsam als spezielle Formen entzündlicher Gefäßerkrankungen dem Umfeld der erworbenen Bindegewebsveränderungen zugeordnet (9).

Die Ansicht einer gemeinsamen Nosologie beider Krankheitsbilder liegt auch dieser Arbeit zugrunde. Es werden im einzelnen die Begriffe Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis benutzt und im folgenden mit PMR und RZA abgekürzt.

1.2. Diagnostische Probleme

Die Erkrankung stellt sich häufig natürlich nicht mit dem Vollbild der klassischen Symptomatik dar. Der Untersucher ist daher auf zusätzliche Befunde zur Diagnosestellung angewiesen. Die routinemäßigen Laboruntersuchungen ergeben keine spezifischen Hinweise, es zeigt sich meistens eine ausgeprägt humorale entzündliche, bzw. paraneoplastische Befundkonstellation (10, 28, 54, 77). Ergibt sich der Verdacht auf eine PMR und ist die Histologie der Temporalisbiopsie unspezifisch, so wird die Diagnose oft per exclusionem sowie nach Ansprechen auf eine versuchsweise durchgeführte Kortikoid

Therapie gestellt (7). Wegen dieser unbefriedigenden Situation gibt es seit etwa 15 Jahren intensive Bemühungen, mit Hilfe oft subtiler Verfahren zusätzliche Informationen zu erhalten. Eine Auswahl solcher Untersuchungen gibt die angeführte Literatur. Ohne die Ergebnisse im einzelnen hier diskutieren zu können, läßt sich sagen, daß es bisher keine Methode gibt, die eine eindeutige Diagnosestellung erlaubt (8, 18, 19, 20, 21, 28, 30, 41, 42, 48, 64, 72, 73, 81, 82, 87). Man ist daher häufig auf eine Vielzahl verschiedener Untersuchungsverfahren angewiesen, um das Bild bis zur endgültigen Diagnose ergänzen zu können.

1.3. Ziel der Untersuchung

Ziel dieser Arbeit ist es, möglichst aussagekräftige, zusätzliche Hinweise zur Diagnose von PMR und RZA zu finden.

Ausgangspunkt der Überlegungen waren Beobachtungen von Befundkonstellationen bei Gerinnungsuntersuchungen im hämostaseologischen Labor der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden (nachfolgend mit DKD abgekürzt).

Als charakteristisches Merkmal zeigte sich dabei eine Diskordanz zwischen den Quick - Werten als Gruppenbestimmung für die Faktoren der Prothrombingruppe und den entsprechenden Werten der Einzelfaktoren selbst. Es fanden sich erniedrigte Quick - Werte, bei normalen und auch erhöhten Werten für die Faktoren II, V, VII und X. Damit verbunden waren häufig ein erhöhter Fibrinogen - Spiegel sowie ein Anstieg der alkalischen Serum - Phosphatase. Die Befunde wurden oft bei

Patienten mit hypernephroidem Nierenkarzinom erhoben, man sah sie allerdings auch vermehrt bei Patienten mit Verdacht auf PMR und nachgewiesener RZA. Es soll in der Arbeit einerseits nachgeprüft werden, ob derartige Ergebnisse bei Patienten mit PMR und RZA überzufällig häufig vorkommen und damit als ernsthafte diagnostische Leitlinien verwertbar sind; in zweiter Linie wird untersucht, ob es in dieser Hinsicht wesentliche Unterschiede zwischen der klinisch diagnostizierten PMR und der histologisch gesicherten RZA gibt.

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1. Patientengruppen

In Hinblick auf die Fragestellung wurden zwei Untersuchungsgruppen und eine Kontrollgruppe gebildet. Allgemeine Voraussetzung für die Auswahl war die Diagnosestellung in der DKD, ohne daß bereits innerhalb oder außerhalb der Klinik eine intensivere medikamentöse Therapie, insbesondere mit Kortikoiden, erfolgt war. Daraus resultiert eine erhebliche Einschränkung der Fallzahlen für die Studie, da ungefähr 40% der PMR- und 20% der RZA-Fälle, die zwischen 1975 und Anfang 1983 in der DKD untersucht und behandelt wurden, nicht berücksichtigt werden konnten. Diese Patienten waren bereits auf Verdacht hin oder als ultima ratio mit Kortikoiden anbehandelt, bzw. kamen nur zu Kontrolluntersuchungen in die Klinik.

Gruppe I : PMR

44 Patienten mit klinisch diagnostizierter PMR, bei entweder nicht erfolgter Temporalisbiopsie oder negativem histologischen Befund.

Gruppe II* : RZA

34 Patienten mit PMR - Symptomatik und histologisch gesicherter RZA.

Gruppe III : Kontrollgruppe

33 Patienten mit verschiedenen chronisch - entzündlichen Erkrankungen bei bestmöglichem Ausschluß neoplastischer Prozesse.

2.1.1. Zuordnungskriterien

Gruppe I :

Die ausgewählten Patienten boten die typische Symptomatik der PMR. Es bestanden symmetrische Schmerzzustände der Schultergürtel-, bzw. Beckengürtelmuskulatur, mehrfach auch kombiniert. Die Schmerzhaftigkeit und die damit verbundene Bewegungseinschränkung der Extremitäten war morgens am stärksten und besserte sich meistens im Laufe des Tages.

Das Allgemeinbefinden war stets erheblich beeinträchtigt, Temperaturerhöhungen, Inappetenz und Gewichtsverluste waren in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden. Die humoralen Parameter zeigten immer eine deutliche BSG - Beschleunigung auf mind. 50 mm WS nach Westergreen, in unterschiedlicher Weise kombiniert mit Anämie, Eisenverteilungsstörung, Dysproteinämie und anderen Veränderungen. Die Einzelheiten sind in Kapitel 5. aufgeführt.

Bei 28 Patienten dieser Gruppe waren Temporalisbiopsien durchgeführt worden, deren Ergebnisse unspezifisch waren. Bei den übrigen Patienten war ein entsprechendes Einverständnis für den Eingriff nicht zu erhalten oder der Eingriff erschien nicht gerechtfertigt.

Gruppe II :

Bei diesen Patienten mit polymyalgischer Symptomatik konnte die Riesenzellarteriitis nachgewiesen werden. Im übrigen verhielt sich der Symptomkomplex ähnlich wie in Gruppe I, Patienten mit reiner Monosymptomatik im Sinne der Hutchinson-Horton'schen RZA blieben unberücksichtigt.

Gruppe III :

Um als adäquate Kontrollgruppe gelten zu können, mußten bei den Patienten dieser Gruppe einige Bedingungen vorgegeben sein:

1. vergleichbare Altersstruktur
2. eine chronisch - entzündliche Erkrankung
3. BSG - Anstieg auf mindestens 50 mm in der ersten Stunde
4. Ausschluß maligner Tumorkrankheiten.

Zu 1.: PMR und RZA sind Erkrankungen des höheren Lebensalters, ab etwa 60 Jahren, eine Vergleichsgruppe sollte daher eine ähnliche Altersstruktur wie die Untersuchungsgruppen haben; der Einfluß des Alters auf verschiedene Laborparameter ist so für alle Gruppen als gleichartig anzusehen.

Zu 2.: Um unterscheiden zu können, ob die beobachteten Befundkonstellationen typisch für PMR und RZA sind oder ob sie allgemeine Veränderungen bei chronischen Entzündungen darstellen, haben wir zum Vergleich Patienten mit verschiedenartigen chronisch - entzündlichen Erkrankungen herangezogen. Das Krankheitsspektrum reichte hierbei von Pyelo- und Glomerulonephritiden, Arthritiden unterschiedlicher Art und Ausprägung bis zu Hepatitiden und Myositiden. Koinzidenz mit Diabetes mellitus, Arteriosklerose und arterieller Hypertonie sind der Altersstruktur gemäß häufig, eine entsprechende Multimorbidität liegt aber auch in den Untersuchungsgruppen vor.

Zu 3.: Der BSG - Erhöhung kommt bei der Diagnose PMR und RZA keine spezifische Bedeutung zu, sie ist mit Ausdruck der entzündlichen Konstellation und Anhalt für den Aktivitätsgrad von Entzündungen. Damit die Gruppen auch in dieser Beziehung einigermaßen vergleichbar sind, wurden die in den Untersuchungsgruppen vorgefundenen Mindestanstiege der BSG, die dort bei etwa 50 mm in der ersten Stunde lagen, als weiteres Auswahlkriterium benutzt.

Zu 4.: Es ist bekannt, daß entsprechende Labor - und Befundkonstellationen auch bei Patienten mit Malignomen vorkommen. Dies wurde bisher hauptsächlich bei hypernephroiden Nierenkarzinomen untersucht (2, 24, 52, 86, 89, 90, 92). Die Veränderungen werden in diesem Zusammenhang auch als paraneoplastisches Syndrom beschrieben. Eine nähere Untersuchung diesbezüglich ist im Rahmen dieser Studie jedoch nicht vorgesehen.

Bis auf diese festgelegten Rahmenbedingungen konnten die Patienten der Gruppe III randomisiert ausgewählt werden, es standen hierzu eine Vielzahl von möglichen Patienten zur Verfügung.

2.1.2. Geschlecht- und Altersverteilung

Bei unserem Kollektiv überwiegen in Gruppe I eindeutig die Frauen, es sind 11 männliche und 33 weibliche Patienten, das Geschlechtsverhältnis ist somit
 $m : w = 1 : 3$.

Das Durchschnittsalter der Frauen beträgt in I 63,8 Jahre, das der Männer 67,6 Jahre. Der Gesamaltersdurchschnitt liegt bei 66,7 Jahren, der jüngste Patient war bei Diagnosestellung 46, der älteste 81 Jahre alt.

In Gruppe II überwiegen ebenfalls die Frauen, hier ist das Geschlechtsverhältnis $m : w = 1 : 1,6$, nämlich 13 männliche und 21 weibliche Patienten.

Das Durchschnittsalter der Frauen ist hier 68,4 Jahre, das der Männer 65,8 Jahre. Es ergibt sich ein Gesamtdurchschnitt von 67,4 Jahren; der jüngste Patient war hier 54, der älteste 78 Jahre alt.

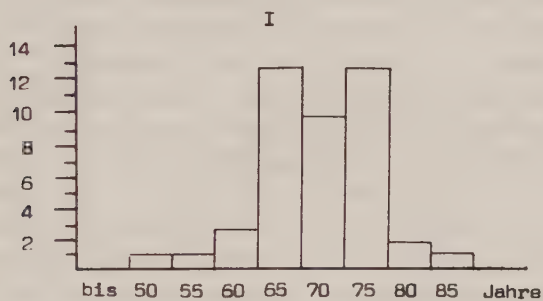
In Gruppe III besteht eine nahezu ausgewogene Verteilung, es wurden 17 Männer und 16 Frauen untersucht.

Das Durchschnittsalter der Frauen beträgt 63,4 Jahre, das der Männer 59,1 Jahre, der Gesamaltersdurchschnitt liegt bei 61,3 Jahren. Der jüngste Patient war hier 42, der älteste 80 Jahre alt.

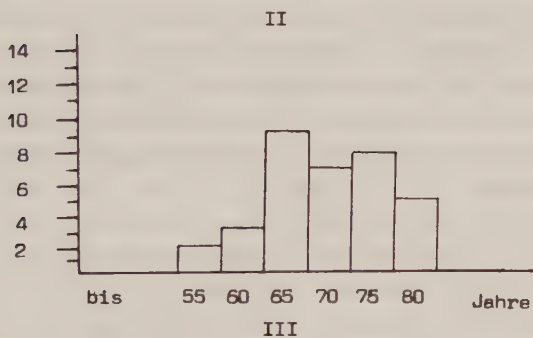
Die folgenden Abbildungen 1 a - c geben die Altersverteilung der Patienten in den Gruppen I - III wieder, die Werte sind geschlechtsunabhängig und in Altersklassen, die jeweils fünf Jahresabstände umfassen, aufgetragen.

Abbildung 1 a-c) Die Altersverteilung in den Gruppen I-III

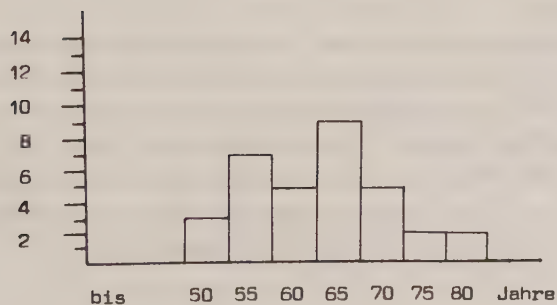
a)



b)



c)



2.2. Untersuchungsparameter

Hinsichtlich der klinischen und der allgemeinen Befunde des Routinelabors berücksichtigt diese Arbeit nur die wesentlichsten Aspekte; diese können jedoch nicht völlig außer acht gelassen werden, da die Ergebnisse unserer speziellen Gerinnungsuntersuchungen erst im Zusammenhang mit den sie begleitenden Befunden zu sinnvollen Erkenntnissen führen.

2.2.1. Klinische Befunde

2.2.1.1. Allgemeinsymptome

Chronisch - entzündliche Erkrankungen weisen meistens neben einer speziellen Charakteristik typische, aber unspezifische Begleiterscheinungen auf, die jedoch das Krankheitsempfinden des Patienten wesentlich mitbestimmen können.

Bei PMR und RZA - Patienten findet man Temperaturanstiege über $37,5^{\circ}\text{C}$ (subfebril), aber auch über $38,5^{\circ}\text{C}$ (febril), gelegentlich verbunden mit Nachtschweißausbrüchen.

Infolge allgemeiner Inappetenz werden Gewichtsabnahmen beobachtet, diese treten unabhängig oder gemeinsam mit den Temperaturanstiegen auf. Es kann sich hierbei um eher schleichende Abnahmen um z. B. 5 kg in einem Jahr handeln, die abhängig vom Ausgangsgewicht des Patienten gelegentlich kaum bemerkt werden. Es können aber auch rapide Gewichtsreduktionen von über 20 kg in wenigen Wochen vorkommen, die Patienten wurden dann oft zur Tumorsuche überwiesen.

2.2.1.2. Schmerzlokalisationen

So beeindruckend manche der oben genannten Symptome auch sein mögen, so oft fehlen sie auch völlig und es steht allein der Schmerzbefall im Vordergrund der Beschwerden.

Die Schmerzlokalisationen sind eingangs schon kurz erwähnt worden: typisch sind symmetrische, "pelerinen-artige" Schmerzen im Schulterbereich und gürtelförmige Schmerzen im Hüft- bzw. Beckenbereich. Dazu kommt eine Morgensteifigkeit in den betroffenen Regionen, die zusammen mit den Schmerzen den Patienten vor allem morgens praktisch bewegungsunfähig machen kann. Oft sind quälende Kopfschmerzen vorhanden, die vor allem im Schläfenbereich vorherrschen, aber auch bis in den Nacken hineinziehen können.

Im Tagesverlauf bessern sich die Beschwerden meistens wieder, eine völlige Schmerzfreiheit am Nachmittag oder Abend ist jedoch selten.

2.2.2. Laborbefunde

In diesem Bereich liegt der Schwerpunkt unserer Untersuchung. Es wird unterschieden in Begleitparameter, die nach den bisherigen Erkenntnissen als unspezifisch anzusehen sind und in Gerinnungsparameter, die in diesem Zusammenhang bisher noch nicht näher untersucht wurden und von denen wir uns eine gewisse Aussagekraft hinsichtlich der Diagnose von PMR und RZA erhoffen.

2.2.2.1. Begleitparameter

Hier wurden folgende Einzelbefunde erhoben und ausgewertet:

die Blutkörperchen - Senkungsgeschwindigkeit als Ausdruck der entzündlichen Aktivität (abgekürzt BSG),
das kleine Blutbild mit Hämoglobingehalt, Hämatokrit und Erythrozytenzahl zur Bestimmung der Anämie, im Zusammenhang damit Serumeisen- und Ferritingehalt zum Einblick in den Eisenhaushalt,
die Eiweißelektrophorese mit Gesamteiweiß zur Beurteilung einer Dysproteinämie,
alkalische Phosphatase (AP) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) im Serum als Screening - Verfahren in Hinblick auf eine Einschränkung, bzw. Schädigung des Leberstoffwechsels und
als einzige speziellere Untersuchungen C₃ - Komplement und Antikörperbestimmungen hinsichtlich der anti-nukleären Faktoren (ANF) und der Antikörper gegen native DNS (nDNS-AK).

2.2.2.2. Gerinnungsparameter

Es wurden Befunde zur Beurteilung des exogenen und des endogenen Gerinnungssystems erhoben und ausgewertet sowie Parameter, die im Zusammenhang mit Fibrinolyse und Fibrinpolymerisation stehen. Folgende Untersuchungen wurden im einzelnen durchgeführt:

die Thrombozytenzahl im Hinblick auf die Bereitstellung des Plättchenfaktors H₃, diesem kommt als integralem Bestandteil des Faktor-X-Aktivators eine

wesentliche Bedeutung im Ablauf der Blutgerinnung zu,
als Suchtest im endogenen System die partielle
Thromboplastinzeit (PTT),
Die Thromboplastinzeit (TPZ) - gemessen als "Quick -
Wert" für die Faktoren des exogenen Systems und
in diesem Zusammenhang die Einzelfaktoren:

- II (Prothrombin)
- V (Proaccelerin)
- VII(Proconvertin)
- X (Stuart - Prower - F.),

die Thrombinzeit zur Beurteilung der Fibrinogen -
Fibrin - Umwandlung, dazu die Reptilasezeit als
heparinunempfindliche Methode zur Erfassung von
Störungen in der Phase der Fibrinogen - Fibrin -
Umwandlung, vor allem durch Fibrin(ogen) - Spalt-
produkte und qualitative Störungen des Fibrinogens.
Fibrinogen , Fibrinsspaltprodukte (FSP) und
Fibrinmonomere (F M) wurden zur Beurteilung von
Fibrinolyse und Fibrinpolymerisationsstörungen
gemessen.

2.3. Methoden

2.3.1. Labormethoden

Auf die Methoden zur Bestimmung der Begleitparameter
soll nicht näher eingegangen werden, da sie nicht im
Mittelpunkt der Arbeit stehen und in der Mehrzahl
auch als bekannt voraus gesetzt werden dürfen.

Bei den Gerinnungsparametern werden die angewandten Verfahren genannt, für die Einzelheiten der Durchführung sei auf die entsprechenden Literaturangaben hingewiesen.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT):

Die Bestimmung erfolgt nach PROCTOR & RAPPAPORT (78) mit Hilfe von Kaolin als Oberflächenaktivator und einem partiellen Thromboplastin. Dieses Gemisch wird Citratplasma beigegeben und mittels Ca - Ionen zur Gerinnung gebracht. Die Gerinnungszeit wird in Sec. gemessen, der Normbereich erstreckt sich von 28 bis 45 Sec.

Plasma - Thrombinzeit (TZ):

Hierbei wird die Gerinnungszeit von Citratplasma unter der Zugabe von Thrombin registriert. Der Normbereich liegt zwischen 17 und 24 Sec. (76).

Thromboplastinzeit (TPZ), bzw. "Quick - Wert"

Das Citratplasma gerinnt unter Zugabe von CaCl_2 und Gewebsthromboplastin, das endogene System wird dabei umgangen. Die Gerinnungszeit wird in Sec. gemessen und anhand einer standardisierten Eichkurve in Prozent der Norm angegeben. Der Referenzbereich liegt zwischen 75 und 125 Prozent der Norm (80).

Einzelfaktoren - Analyse (II, V, VII und X)

Prinzipiell wird jeweils ein Plasma, dem der zu messende Faktor fehlt, mit Patientenplasma zur Gerinnung gebracht, die Gerinnungszeit ist damit abhängig vom Gehalt des zu bestimmenden Faktors im

Patientenplasma (76). Normbereich: jeweils 75 - 120 Prozent.

Reptilasezeit

In vitro katalysiert Reptilase ähnlich wie Thrombin die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin, ist dabei aber unabhängig von Heparin. Zur Bestimmung wird daher dem Citratplasma Reptilase zugegeben und die Gerinnungszeit wieder in Sec. gemessen. Der Normbereich reicht von 12 - 20 Sec. (88).

Fibrinogen - Spaltprodukte

Die Bestimmung erfolgt in unserem Fall mit Hilfe des Staphylokokken-Clumping-Tests nach HAWIGER et al. (40).

Staphylokokken eines bestimmten Stammes haben an der Zelloberfläche einen sogenannten "Clumping - Faktor". Führt man diese einem Serum zu, das Fibrinogen - bzw. Fibrin - Spaltprodukte enthält, so sieht man auch makroskopisch eine Verklumpung. Als Maß dient der Titer einer Verdünnungsreihe des Patientenserums, bei dem diese Reaktion eintritt. Der Nachweis der Spaltprodukte gilt als pathologisch, die Nachweisgrenze liegt bei etwa 10 mg / l.

Fibrin - Monomerkomplexe (FM)

Der Nachweis erfolgt mit dem Äthanol - Test nach GODAL u. ABILDGAARD (31). Im Plasma vorhandenes lösliches Fibrin wird nach Zusatz von 50 %igem Äthylalkohol vernetzt, so daß ein Gel entsteht. Die Größe des Gels wird von einmal positiv bis viermal positiv beurteilt. Während + noch als normal zu bewerten ist, ist ++ und mehr sicher pathologisch.

Fibrinogen

Hier sind bei uns zwei Verfahren gebräuchlich, einmal nach CLAUSS (17) und die Hitze - Fibrinogen Bestimmung nach SCHULZ (83). Beim erstgenannten Verfahren wird verdünntes Citratplasma durch Thrombinüberschuß zur Gerinnung gebracht, im zweiten wird das Fibrinogen durch Erhitzen auf 56°C ausgefällt und die Menge nach Zentrifugation in Nisselröhrchen ermittelt. Der Referenzbereich liegt bei 2,0 - 4,0 g/l.

2.3.2. Statistische Berechnungen

Statistische Methoden waren lediglich zur Ermittlung von Mittelwert und Standardabweichung erforderlich. Der Mittelwert ist folgendermaßen definiert:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Die Standardabweichung dieser Mittelwerte wurde nach folgender Formel berechnet:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Auf Berechnungen von Korrelationen und der Signifikanz von Häufigkeiten wurde wegen der geringen Fallzahlen verzichtet. Dafür wurden bestimmte Häufigkeiten graphisch oder tabellarisch dargestellt, um so eine bessere Anschaulichkeit zu erzielen.

Lediglich in Bezug auf den nachfolgend beschriebenen Diskordanzkoeffizienten wurde statistisch untersucht, ob sich die Mittelwerte innerhalb der drei Gruppen signifikant unterscheiden. Wir haben diese Berechnung durch ein EDV - Programm durchführen lassen, dem eine univariate Varianzanalyse, verbunden mit einem F - Test zugrunde lag.

2.3.3. Einführung und Ermittlung eines Diskordanzkoeffizienten

Um den Vergleich der drei Gruppen hinsichtlich der Gerinnungsanalysen möglichst übersichtlich zu gestalten, wurde nach einem Weg gesucht, der es gestattet, mehrere Einzelparameter zu einem übergeordneten Wert zusammenzufassen. Dazu bieten sich die Werte der Einzelfaktor - Bestimmungen an, da festgestellt wurde, daß sie zwar in unterschiedlicher Ausprägung, aber immer gleichsinnig verändert werden. Die hier in Frage kommenden Faktoren gehören alle dem Extrinsic - System an und werden ohnehin bereits mit dem "Quick - Test" zusammenfassend beurteilt. Es erschien daher gerechtfertigt, die vier Faktoren rechnerisch zusammenzufassen und einen Mittelwert zu bilden. Da bei den einleitend genannten Untersuchungen schon frühzeitig aufgefallen war, daß Veränderungen der Einzelfaktoren gegenüber dem Quick - Wert oft ungleichsinnig verliefen, lag es nahe, den oben angeführten Mittelwert ins Verhältnis zum Quick - Wert zu setzen. Nach WINCKELMANN (91) ergibt sich ein sogenannter Diskordanzkoeffizient, wenn man den Mittelwert der Einzelfaktoren II, V,

VII und X durch den Quick - Wert dividiert. Dieser Diskordanzkoeffizient wird in der Arbeit benutzt und als Quotient der Parameter mit Q_p im folgenden abgekürzt.

3. ERGEBNISSE

Die einzelnen Ergebnisse dieser Untersuchung werden hier überwiegend tabellarisch zusammengefaßt oder graphisch dargestellt. Mit Ausnahme des Kapitels 5.2.2. werden immer nur die Ergebnisse der Gruppen I und II einzeln oder auch als Gesamtkollektiv aufgeführt, da hier nicht der Vergleich mit der Kontrollgruppe, sondern mit anderen Untersuchungsreihen der gleichen Erkrankung angestellt werden soll. Gruppe III dient ausschließlich in Bezug auf die Gerinnungsparameter als Kontrollgruppe.

3.1. Klinische Befunde

3.1.1. Allgemeinsymptome

Auffallend war, daß nur bei einem Fünftel unserer PMR - Patienten Temperaturerhöhungen auftraten, bei der RZA - Gruppe etwas über einem Drittel. Gewichtsverluste waren deutlich häufiger, insgesamt mehr als die Hälfte aller Patienten verlor nennenswert an Gewicht. Immerhin wiesen ein Drittel aller Patienten keinerlei Begleitsymptomatik auf.

Tabelle 2) Begleitsymptomatik entzündlicher Erkrankungen bei PMR und RZA, sowie im gesamten Untersuchungskollektiv.

	Gruppe I		Gruppe II		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Temperaturerhöhung	9	21	12	35	21	27
Gewichtsverlust	27	61	16	47	43	55
keine Symptome	13	29	13	38	26	33

3.1.2. Schmerzlokalisationen

Tabelle 3) Schmerzlokalisationen bei PMR und RZA sowie beim Gesamtkollektiv; Schmerzbefall ist mit (+), Schmerzfreiheit mit (-) bezeichnet.

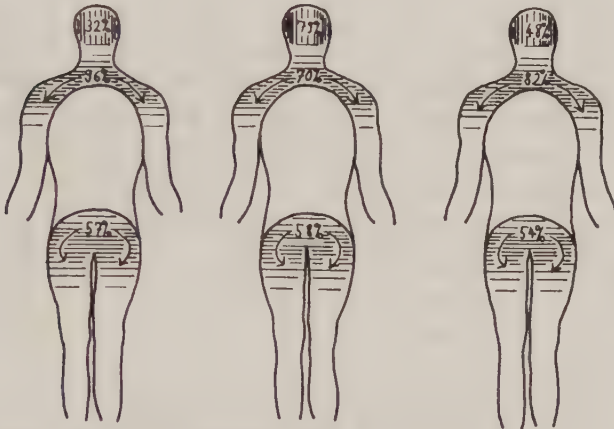
Gruppe	Schmerzlokalisation	Kopf (+)				Kopf (-)			
		Beckengürtel				Beckengürtel			
		(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
I	Schulter- (+)	7	16%	7	16%	15	34%	12	30%
	gürtel (-)	0	0	0	0	3	7%	0	0
II	Schulter- (+)	9	26%	5	15%	6	17%	4	12%
	gürtel (-)	5	15%	8	23%	0	0	0	0
I + II	Schulter- (+)	16	20%	12	15%	21	27%	16	20%
	gürtel (-)	2	3%	8	10%	3	4%	0	0

Abbildung 2) Schmerzbefall der Körperregionen insgesamt

Gruppe I

II

I+II



Wie aus Abbildung 2 zu ersehen ist, konzentrieren sich die Beschwerden überwiegend im Schultergürtelbereich, bei mehr als der Hälfte der Patienten ist aber auch der Beckengürtel betroffen. Die Prävalenz von Kopfschmerzen in Gruppe II erklärt sich selbst, in Gruppe I ist dieses Symptom aber immerhin noch bei einem Drittel der Patienten von Bedeutung.

3.2. Laborbefunde

3.2.1. Begleitparameter

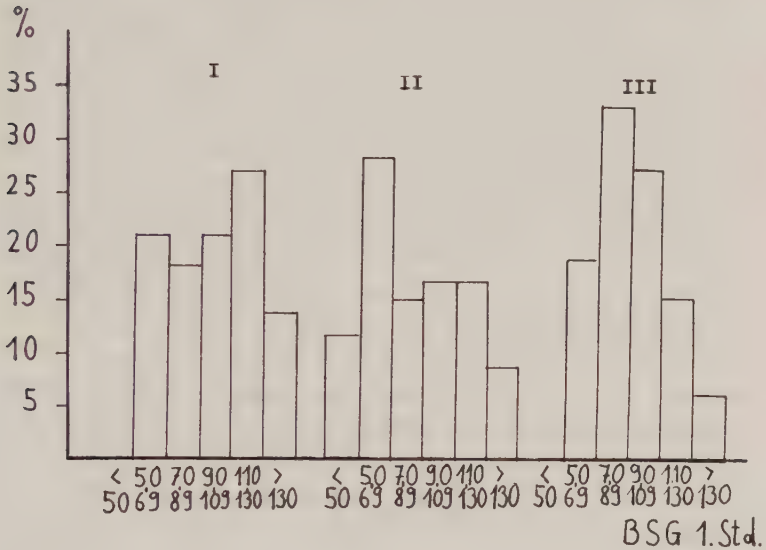
Blutsenkung

Ein auffallend hoher BSG - Anstieg ist die bemerkenswerteste humorale Begleiterscheinung vom PMR und RZA. Diese Tatsache spiegelt sich auch in unserem Kollektiv wieder. Es zeigt sich, daß Werte über 50 mm in der ersten Stunde die Regel sind. Die Mittelwerte der einzelnen Gruppen machen dies besonders deutlich:

Gruppe I:	101 mm
Gruppe II:	85 mm
Gruppe I + II:	94 mm
Gruppe III:	93 mm.

Die Werte der Kontrollgruppen sind hier der Vollständigkeit halber mit aufgeführt, da die BSG als ein wichtiges Auswahlkriterium galt. Die Verteilung der BSG - Werte läßt sich am besten graphisch veranschaulichen. Wegen einer besseren Übersichtlichkeit wurden die Einzelwerte in Werte - Klassen von jeweils 20 mm Meßbereich aufgeteilt. Der höchste gemessene Wert beträgt 152 mm / 1. Std., der niedrigste 29 mm. Dieser Wert wurde in der Gruppe II gemessen, hier liegen auch 12% der Meßwerte unter 50 mm. Bezogen auf das Gesamtkollektiv sind es jedoch nur noch 5%, sodaß man dies wohl als Ausnahmeerscheinungen bewerten darf.

Abbildung 3) Verteilung der BSG - Werte in allen Gruppen



Anämie und Eisenhaushalt

Bei PMR und RZA ist eine Anämie, wie auch bei anderen chronischen Entzündungsgeschehen, eine häufig beobachtete Begleiterscheinung. Überwiegend handelt es sich hierbei um normochrome, gelegentlich auch um hypochrome Anämien. In unserem Untersuchungsgut fanden sie sich zwar in der Mehrzahl geringfügig ausgeprägt, aber in einem hohen Prozentsatz. Insgesamt waren 62% der PMR - Patienten und 70% der RZA - Patienten anämisch. Bezogen auf das Gesamtkollektiv ergibt sich ein Satz von 66%. Die Mittelwerte für die Bewertungskriterien der Anämie zeigt Tabelle 4).

Ein Eisenmangel ist die bei uns häufigste Ursache von Anämien. Es ist daher notwendig, beim Auftreten einer Anämie den Eisenhaushalt des Patienten zu überprüfen. Routinemäßig wird dazu die Serum - Eisen - Konzentration bestimmt. Bekanntermaßen sind unterhalb des Normbereiches liegende Werte nicht allein aussagekräftig genug, um den Eisenmangel verifizieren zu können. Von HEILMEYER (44) wurde festgestellt, daß bei Infektionen und Tumorerkrankungen eine Umverteilung des Serum - Eisens in das Retikuloendotheliale System (RES) stattfindet. Das aus den Zellen des RES stammende Ferritin zirkuliert in Mengen der Größenordnung Mikrogramm / Liter im Blut und steht in quantitativer Korrelation zum Speichereisengehalt des RES (55, 93). Wir bestimmen daher bei niedrig - pathologischen Serum - Eisen Spiegel das Ferritin, um eine sichere Aussage bezüglich des Eisenmangels machen zu können. Die Mittelwerte der Meßwerte finden sich ebenfalls in Tabelle 4).

Tabelle 4) Bewertungskriterien von Anämie und Eisenmangel im Gesamtkollektiv.

	Geschl.	Erythrozyten pro nl	Hämoglobin g / dl	Hämatokrit Vol%
Norm- bereich	w	3.8 - 5.2	12 - 16	36 - 46
	m	4.4 - 5.9	14 - 18	38 - 52
Mittelwert [±]	w	4.22 [±] 0.71	11.7 [±] 1.39	36.6 [±] 3.78
Standardabw.	m	4.25 [±] 0.55	12.1 [±] 1.49	36.7 [±] 4.35
Streuungs- bereich	w	3.4 - 5.9	8.3 - 16.2	28.4-48.2
	m	3.4 - 5.6	9.8 - 15.1	29.0-44.2

Anämie: 66% — Serum-Eisen↓ 86% — Ferritin↓ 0%

Dysproteinämie

Klinisch läßt sich die PMR im Frühstadium nicht immer sicher von der rheumatoiden Arthritis abgrenzen. Als Entscheidungshilfe können hier typische Befunde der Eiweißelektrophorese dienen. Während die rheumatoide Arthritis neben der Albuminerniedrigung und der mäßigen alpha-2 Globulinerhöhung vor allem eine ausgeprägte Erhöhung der gamma - Globuline zeigt, steigen bei PMR und RZA besonders die alpha-1 und alpha-2 Globuline an. Die Tabellen 4a und 4b zeigen unsere Ergebnisse im einzelnen.

Tabelle 4a) Pathologisch veränderte Eiweiß - Elektrophorese, in %

	Gesamteiweiß	Albumine	alpha 1	alpha 2	beta	gamma - Globuline
PMR	0	72	67	47	2	30
RZA	0	75	60	39	9	33
Gesamt	0	73,5	63,5	43	5	31,5

Tabelle 4b) Veränderungsmuster der Albumin-, alpha1-, alpha2- Dysproteinämie im Gesamtkollektiv, prozentual.

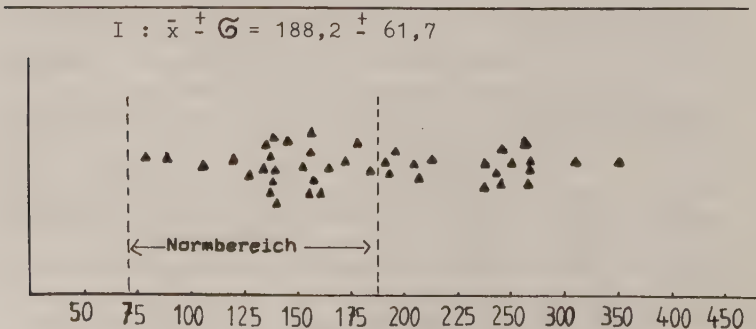
		Albumin normal		Albumin↓	
		alpha 1 n ↑		alpha 1 n ↑	
alpha 2	n	0	9	16	21
	↑	3	4	6	30

Bestimmte Veränderungen der Eiweiß - Elektrophorese sind durchaus so häufig, daß sie Differentialdiagnostischen Überlegungen dienlich sein können. Drei Viertel des Kollektivs weisen Albuminerniedrigungen auf, zwei Drittel zeigen alpha-1 Anstiege. Alpha-2 und gamma - Globulin Erhöhungen liegen mit 43% und 31,5% schon deutlich niedriger. Kombinierte alpha-1 und alpha-2 Anstiege kommen bei 30% der Patienten vor, insgesamt kann man feststellen, daß es ein typisch ausgeprägtes Bild einer Dysproteinämie bei PMR und RZA nicht gibt.

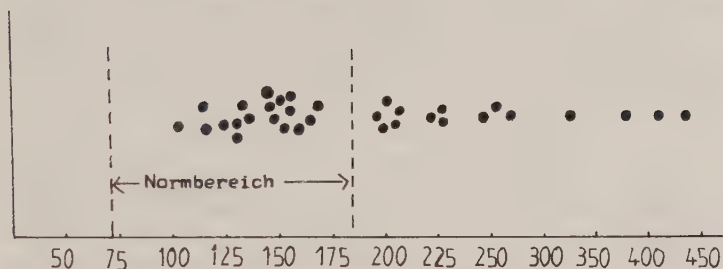
Leber - Synthesefunktion

Manifeste Lebererkrankungen können zu einer verminderten Syntheseleistung für Eiweißkörper, in unserem Fall speziell auch für Gerinnungsfaktoren führen. Als Screening - Verfahren zur Beurteilung der Leberfunktion wurden alkalische Phosphatase (AP) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase erhoben und ausgewertet.

Abbildung 4) Verteilung der AP - Werte in Gruppe I und II, Mittelwerte mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm$) in I, II und im Gesamtkollektiv



$$\text{II} : \bar{x} \pm G = 193,3 \pm 83,5$$



$$\text{I} + \text{II} : \bar{x} \pm G = 193,6 \pm 81,2$$

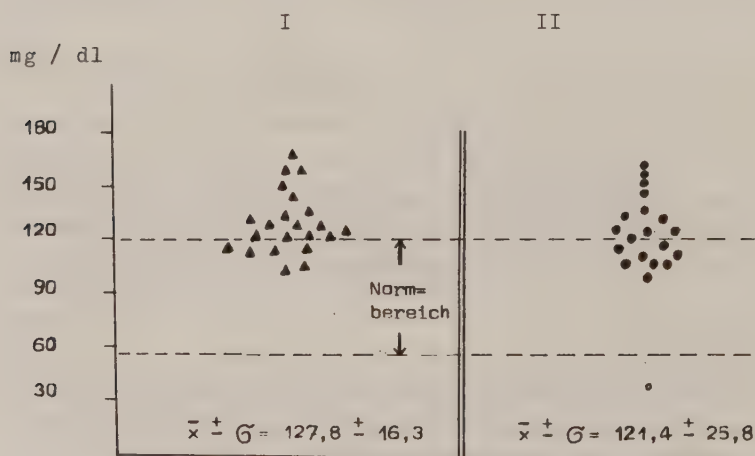
Wir fanden bei 40% der Patienten eine leichte bis mäßige Erhöhung der AP vor, die GPT war bei 4% leicht pathologisch erhöht. Diese Werte sind damit in der Regel kein Ausdruck eines manifesten Leberschadens.

Komplementsystem

Neben den bisher aufgeführten Routineuntersuchungen wurden noch einige speziellere Untersuchungen durchgeführt, wie z.B. hinsichtlich des Komplementsystems. Sie dienen der Beurteilung von Entzündungsgeschehen, die auf einer Immunkomplex - Bildung beruhen. Mit einem meßbaren Komplementverbrauch gehen z.B. aktive Schübe des LED und der pcP einher. Als Meßparameter eignen sich vor allem die C_3 - und C_4 - Komplementfaktoren.

Innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen wurden insgesamt 42 Fälle hinsichtlich der Komplementfaktoren C_3 Konzentration untersucht. Die Verteilung der Einzelwerte sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen gibt Abbildung 5 wieder.

Abbildung 5) Verteilung des C_3 -Faktors bei 42 Patienten des Gesamtkollektivs, 22 Fälle in Gruppe I, 20 Fälle in Gruppe II.



Es ist auffallend, daß in Gruppe I 60% und in II 50% der Werte oberhalb des Referenzbereiches liegen, der Rest gruppiert sich im oberen Normbereich. Eine pathologische Verminderung war nur in einem einzigen Fall gegeben.

Antikörper - Diagnostik

Zum Ausschluß gegenüber akuten Schüben des LED und von 'mixed - connective - tissue diseases wurden antinukleäre Faktoren (ANF) und Antikörper gegen native DNS (nDNS-AK) bestimmt. Hier müßten im positiven Fall erhöhte Titerstufen von mindestens 1 : 100 gegeben sein.

Die bei 75% der Patienten durchgeführten Untersuchungen zeigten mit je einer Ausnahme pro Gruppe keine pathologischen Werte. In einem Fall wurden ANF in einer Titrierung von 1 : 100 nachgewiesen, in dem zweiten Fall nDNS-AK.

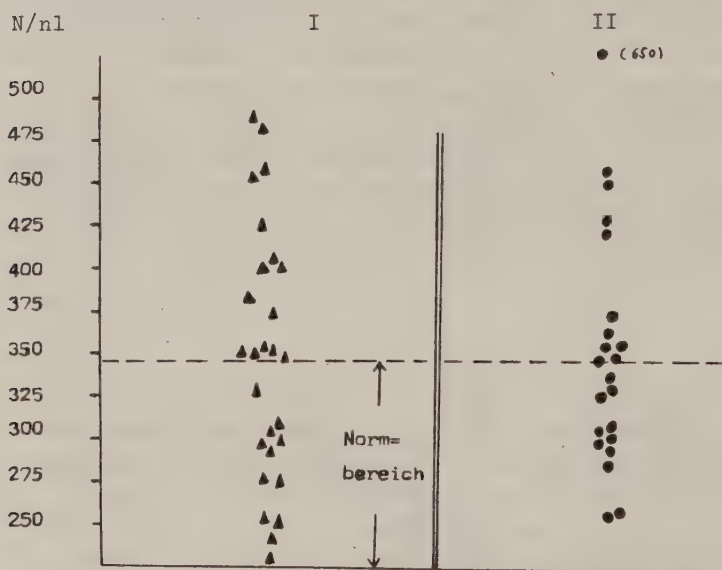
3.2.2. Gerinnungsparameter

Im Zusammenhang mit den eigentlichen Gerinnungsuntersuchungen wurden auch die Thrombozytenzahlen erhoben und ausgewertet, um deren Einfluß auf die Blutgerinnung beurteilen zu können.

Unsere Ergebnisse zeigen die mehrheitliche Verteilung der Werte im oberen Normbereich und darüber. Der Mittelwert liegt beim Gesamtkollektiv bei 360 / nl mit einer Standardabweichung von ± 94 . Es liegen insgesamt 42% der Werte oberhalb der Norm, wenige Spitzenwerte sind die Ausnahme. Ein manifester Thrombozytenmangel mit entsprechenden Auswirkungen auf die Hämostase lag also nicht vor.

Die Abbildung 6 gibt die Verteilung der Thrombozytenwerte graphisch wieder.

Abbildung 6) Verteilung der Thrombozytenzahlen in Gruppe I und II, gemessen in Anzahl pro nanoliter (N/nl)



Die Ergebnisse der Gerinnungsuntersuchungen werden im folgenden tabellarisch nebeneinandergestellt, die Faktoren der Prothrombingruppe sind zunächst ausgeklammert und werden separat dargestellt.

Tabelle 5) Häufigkeiten pathologischer Gerinnungsbefunde

Gruppe	I		II		III	
Parameter	N	%	N	%	N	%
Thrombinzeit	13	30	17	50	14	42
Reptilasezeit	35	80	25	75	22	67
Fibrinogen	32	73	24	70	23	70
FSP	20	45	12	41	11	34
pos. Äthanol-Test	24	55	22	65	18	55

In allen drei Gruppen sind die dargestellten Gerinnungsparameter etwa im gleichen Ausmaß verändert. Auffallend sind dabei besonders die Verlängerung der Reptilasezeit und der Anstieg des Fibrinogenspiegels. Auch ließen sich immerhin bei mehr als der Hälfte der Fälle chronisch - entzündlicher Erkrankungen Fibrinmonomere mit dem Äthanol - Test nachweisen.

Die Faktoren der Prothrombingruppe

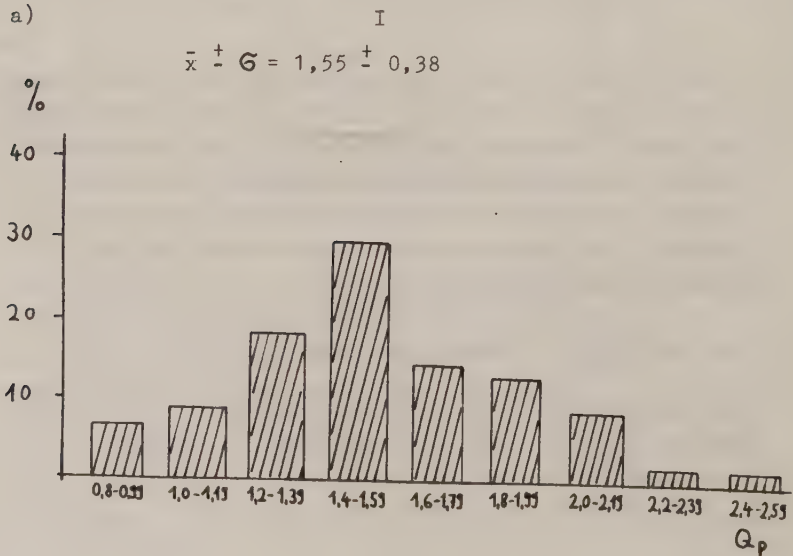
Wie bereits in Kapitel 4.3. beschrieben, werden diese Faktoren nicht im einzelnen dargestellt, sondern in ihrem Verhältnis zur TPZ mittels des Diskordanzkoeffizienten Q_p .

Der Quick - Wert selbst war bei den drei Gruppen unterschiedlich häufig erniedrigt:

Gruppe I : 47% der Fälle, II : 27%, III : 18%.

Um die Verteilung der Q_p -Werte besser graphisch veranschaulichen zu können, ist sie in Klassen zu jeweils 20 Einzelwerten zusammengefaßt dargestellt. Der niedrigste Wert liegt bei 0,85, der höchste bei 2,52, es resultiert daraus ein Darstellungsbereich zwischen 0,80 und 2.59. .

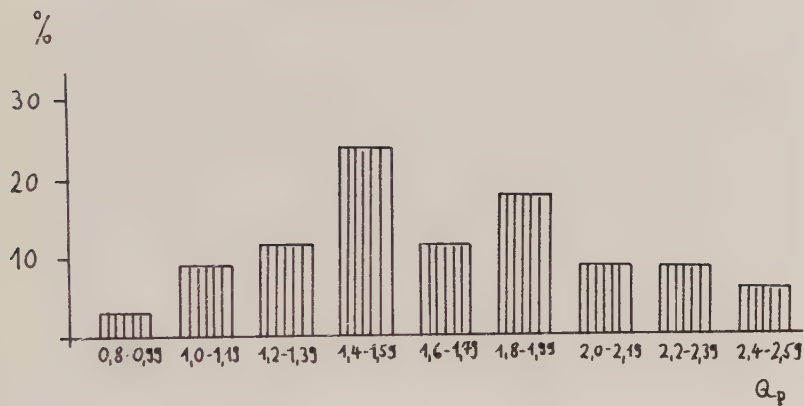
Abbildungen 7a-c) Häufigkeitsverteilung der Q_p -Werte der Gruppen I - III, Darstellungsmodus in Werteklassen zu je 20 Einheiten.



b)

II

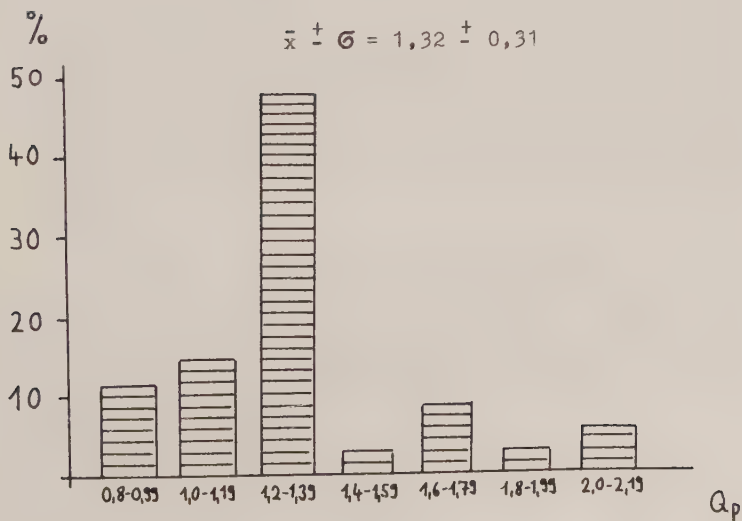
$$\bar{x} \pm \sigma = 1,71 \pm 0,41$$



c)

III

$$\bar{x} \pm \sigma = 1,32 \pm 0,31$$



Damit Q_p überhaupt eine Aussagekraft erhält und für weitere Schlußfolgerungen nutzbar wird, muß ein Referenzbereich für Normalwerte festgelegt werden. Da der Koeffizient hier neu eingeführt wird, sind allgemein anerkannte Normbereiche für Q_p bisher naturgemäß nicht gegeben. Wir haben daher zur Beurteilung zwei Kollektive von je 100 Kontrollpersonen herangezogen. Die erste Gruppe waren gesunde Probanden mit normalen Gerinnungswerten, die zweite Gruppe Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, bei denen PTZ und die entsprechenden Einzelfaktoren gleichsinnig erniedrigt waren.

Wir fanden in der ersten Gruppe Q_p -Werte mit einem $\bar{x} \pm = 0,97 \pm 0,14$ und in der zweiten Gruppe $\bar{x} \pm = 1,02 \pm 0,17$.

In der ersten Gruppe reichte der Streubereich von 0,71 - 1,26 in der zweiten Gruppe von 0,76 - 1,28. Wir haben daher für unsere Untersuchung den Bereich der pathologischen Werte ab 1,30 festgelegt, ob er so bestehen kann, wird sich erst in größeren Untersuchungsreihen herausstellen. Pathologisch erniedrigte Werte spielen offenbar keine Rolle, da sie weder bei gesunden noch bei erkrankten Personen im Rahmen der in diesem Zusammenhang untersuchten 311 Gerinnungstests auftraten.

Unter der definierten Voraussetzung, daß Q_p -Werte ab 1,30 pathologisch seien, konnte die Häufigkeit dieser Werte zwischen den drei Gruppen verglichen werden. Es ergab sich folgendes Bild:

Gruppe I : 77% der Fälle, II : 85% und III : 30% mit pathologischen Q_p -Werten.

Es ergaben sich also bei den Untersuchungsgruppen deutlich häufiger pathologische Veränderungen des Diskordanzkoeffizienten Q_p als bei der Kontrollgruppe. Statistische Signifikanzberechnungen wurden wegen der geringen Fallzahl allerdings nicht vorgenommen. Interessehalber wurde dies lediglich bei den in Abbildung 7a - c mit aufgeführten Mittelwerten durchgeführt, es ergab sich dabei nach der in Kapitel 4.2. angegebenen Methode, daß sich Q_p bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% im Mittelwert in jeder Gruppe von den beiden anderen signifikant unterscheidet. Da sich Q_p nach oben hin jedoch in großen Werteeinheiten verändern kann, sollten aus dieser theoretischen Signifikanz keine weiteren Schlüsse gezogen werden.

Besonders gute Hinweise auf ein Krankheitsbild ergeben sich, wenn sich möglichst mehrere Laborparameter regelmäßig gleichartig verändern und so eine typische Befundkonstellation darstellen. Dies haben wir im folgenden hinsichtlich des gemeinsamen Auftretens pathologischer Q_p -Werte mit erhöhtem Fibrinogen - Spiegel, vermehrten Fibrinogenspaltprodukten und Fibrinmonometer - Nachweis untersucht.

Tabelle 6) Häufigkeit pathologischer Q_p -Werte in Kombination mit Fibrinogen- und FSP- Anstieg und Vorkommen von FM.

Gruppe		Fibrinogen normal		Fibrinogen erhöht	
		Äthanol-Test (-)	Äthanol-Test (+)	Äthanol-Test (-)	Äthanol-Test (+)
I	FSP normal	1	3	6	5
	FSP erhöht	0	1	3	10
II	FSP normal	1	1	5	10
	FSP erhöht	1	1	11	7
III	FSP normal	0	0	0	4
	FSP erhöht	0	0	0	3

Es zeigen sich also durchaus Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit pathologischer Werte-Kombinationen zwischen den Untersuchungsgruppen und der Kontrollgruppe. Zwischen den Gruppen I und II bestehen keine auffallend große Differenzen; insgesamt gesehen ist das Vorkommen "typischer Befundkombinationen" auch gering.

4. DISKUSSION

4.1. Patientengut

Vergleicht man unsere Fallzahlen hinsichtlich der Geschlechtsverteilung mit denen anderer Autoren, so kann der Eindruck entstehen, daß eine bevorzugte Inzidenz der Erkrankung beim weiblichen Geschlecht vorliegt. Faßt man wegen der besseren Vergleichbarkeit die beiden Untersuchungsgruppen zusammen, so ist das Verhältnis $m : w = 24 : 54$, entsprechend 31% : 69%.

Andere Kollektive weisen folgende Zahlen auf:

- HAMRIN 42% : 58% (38)
- HÜWEL 33% : 66% (51)
- PFORR 49% : 51% (76)
- MERCKS 23% : 77% (64)

Auch größere Fallzahlen in Literaturübersichten sind uneinheitlich:

- HAMILTON 46% : 54% 560 Fälle (35)
- CHAVANNE 34% : 66% 900 Fälle (15)
- HÜWEL 44% : 56% 1400 Fälle (51)

In der Tendenz kann man also durchaus von einem Überwiegen des weiblichen Geschlechts sprechen, so eindeutig, wie bei GERBER (28) beschrieben, ist es aber wohl nicht.

Hinsichtlich der Altersverteilung entspricht unser Kollektiv ebenfalls denen der oben genannten Autoren, es gibt lediglich wenige Fälle, in denen die Krankheit bereits in relativ jungen Jahren, also um das vierzigste Lebensjahr herum, auftritt. Das allgemeine Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn liegt bei uns wie in anderen Gruppen bei etwa 65 Jahren.

4.2. Klinische Befunde

4.2.1. Allgemeinsymptome

Unsere Ergebnisse hinsichtlich Temperaturerhöhung und Gewichtsverlust sind mit denen anderer Untersuchungen vergleichbar. So gibt GERBER (28) bei etwa 20% seiner Patienten Temperaturanstiege an, wenn man anamnestiche Angaben der Patienten zugrunde legt. Größenordnungsmäßig entspricht dies durchaus den 27% bei uns. Da unsere Patienten in der Regel ambulant untersucht und behandelt werden, ist eine objektive Kontrolle wie unter stationären Bedingungen nicht möglich. Bei GERBER (28) war diese Situation jedoch überwiegend gegeben, er konnte dabei immerhin bei 49% nennenswerte Temperaturerhöhungen registrieren. Daraus läßt sich schließen, daß viele Patienten Anstiege der Körpertemperatur nicht wahrnehmen, falls diese vielleicht nur im subfebrilen Bereich liegen. Die Angaben differieren allerdings auch bei stationär untersuchten Kollektiven von z.B. 33% bei PFORR (76) bis 61% bei HÜWEL (51).

Die Angaben bezüglich der Gewichtsverluste differieren weniger, sie liegen bei den oben genannten Autoren wie bei uns bei etwa 50% der Patienten.

4.2.2. Schmerzlokalisationen

Hier ergaben sich bei unserem Kollektiv im Kopf-, Nacken- und Schultergürtelbereich wohl typische Befallsmuster, im Beckengürtelbereich ergeben sich allerdings z.B. gegenüber den Befunden bei (28) erhebliche Differenzen. Während bei uns nur bei etwa der Hälfte der Patienten der Beckengürtel befallen war,

nennt GERBER 95%, eine Zahl, die unter Umständen auf eine strengere Selektion des Patientengutes schließen läßt.

4.3. Laborbefunde

4.3.1. Begleitparameter

Die im Rahmen dieser Studie als Begleitparameter bezeichneten Laborbefunde werden nur in einigen als wesentlich erscheinenden Punkten diskutiert, da sich bei uns keine größeren Abweichungen von allgemein bekannten Ergebnissen zeigten.

Blutsenkungsgeschwindigkeit

Wie aus Abbildung 3 zu sehen ist, liegen fast alle BSG - Werte der Untersuchungsgruppen über 50 mm / 1. Std., 52% der Werte liegen sogar über 90 mm. Lediglich 5% der Werte waren kleiner als 50 mm.

In der Literatur finden sich kontroverse Auffassungen bezüglich BSG und Diagnose von PMR und RZA. Es gibt Untersuchungsreihen, bei denen alle Einstunden - Werte ab 50 mm aufwärts liegen (51, 71, 85), andere weisen etliche Fälle mit normaler BSG auf (13, 17, 26).

Auch bei neueren Untersuchungen gibt es unterschiedliche Angaben (21, 65, 73), man darf aus unseren Ergebnissen wie aus denen der genannten Autoren sicherlich nicht den Schluß ziehen, daß ohne eine deutlich pathologische BSG die Diagnose PMR oder RZA nicht gestellt werden darf (23). Andererseits ist der Vorschlag eines Grenzwertes von 20 mm auch nicht ohne Widerspruch akzeptabel, da es Untersuchungen gibt, die einen BSG - Anstieg bis zu

40 mm / 1. Std. im höheren Lebensalter noch als physiologisch betrachten (11, 61). Wir gehen mit BERG (9,10) davon aus, daß eine BSG - Erhöhung auf mindestens 50 mm notwendig ist, um in Zweifelsfällen die BSG als Leitlinie zur Diagnose einer PMR nutzen zu können.

Anämie und Eisenhaushalt

Die Manifestation von Anämien bei PMR und RZA ist allgemein bekannt (43), wir konnten durch die Ferritinbestimmung nachweisen, daß es sich um eine eisenrefraktäre Begleitanämie handelt, wie man sie oft bei chronisch - entzündlichen Erkrankungen sieht. Die auch bei uns sehr häufig (86%) pathologisch erniedrigten Serum - Eisen Spiegel sind daher nicht als Eisenmangel, sondern als Eisenverwertungsstörung durch Umverteilung in das RHS zu deuten (siehe Seite 21).

Dysproteinämie

Als einzig auffallendes Merkmal hatte sich bei unserem Kollektiv die alpha-1 Globulin Erhöhung bei Albuminabfall herausgestellt, die übrigen Fraktionen verhielten sich relativ uneinheitlich. Der als typisch beschriebene kombinierte alpha-1 und -2 Anstieg lag nur bei weniger als einem Drittel der Patienten vor (28).

Alkalische Phosphatase

Anstiege der AP bei PMR wurden schon seit langem beobachtet (30), sie sind bei fast generell normalem GPT - Spiegel in den Untersuchungsgruppen nicht als Ausdruck eines manifesten Leberschadens interpretierbar. Die im Zusammenhang mit dem Nierenzellkarzinom dargelegte Vorstellung, es handele sich bei der

AP - Erhöhung um eine Paraneoplasie, muß wohl ebenfalls wieder verworfen werden. GIRMANN (29) hatte die AP bei Hypernephrom - Patienten als "Regan-Isoenzym" identifiziert, das in Karzinomen verschiedener Organe nachweisbar ist. Dieses Isoenzym der AP tritt allerdings in sehr unterschiedlicher Häufigkeit auf in Größenordnungen zwischen 10% und 50% der jeweils untersuchten Patienten. ANDRASSY (2) beschreibt bei einer Untersuchung von 40 Patienten eine Erhöhung des Leber - Isoenzyms 1 bei 75% des Kollektivs. Das Regan - Isoenzym war in dieser Gruppe nur einmal erhöht.

Da bei unserem Patientengut Neoplasien nach bestem Wissen ausgeschlossen waren, muß man wohl eine hepato-synthetische Genese der AP zugrunde legen. Anhand von Leberbiopsien bei PMR - Patienten konnte gezeigt werden, daß derartige Befunde Ausdruck unspezifischer Parenchymreaktionen bei Entzündungen sind, ohne daß damit eine Einschränkung der Lebersyntheseleistung verbunden sein muß (59).

Komplementsystem

Unsere Ergebnisse geben Hinweise auf eine erhöhte Synthese von Komplementfaktoren, wie sie auch bereits von GERBER (28) beobachtet wurde. Derartige Erscheinungen sind allerdings ebenfalls unspezifisch, sie treten auch bei anderen Entzündungsgeschehen auf (31). Die Ursache ist noch ungeklärt, ebenso die Frage, ob eventuell eine durch die gesteigerte Synthese maskierte Aktivierung des Komplementsystems vorliegt.

4.2.1. Gerinnungsparameter

Untersuchungen dieser Art sind im Zusammenhang mit PMR und RZA zum ersten Mal ausgewertet worden, sodaß die Ergebnisse zunächst nur für unser relativ kleines Patientengut gelten.

Wie die in Tabelle 5 dargestellten Parameter zeigen, gibt es allgemeine Veränderungen im Gerinnungssystem, die bei chronischen Entzündungen in gleicher Art auftreten und damit keine spezifischen Hinweise auf eine bestimmte Krankheit geben können. Etwas anders sieht es bei der Analyse der Prothrombingruppe aus, wo es hinsichtlich des Diskordanzkoeffizienten deutliche Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen und der Kontrollgruppe gibt. Zwischen den Gruppen I und II bestehen diese Differenzen nicht, was die Auffassung mit unterstützt, daß es sich um identische Krankheitsbilder handelt. Unter der Voraussetzung, daß der von uns als pathologisch definierte Bereich durch größer angelegte Untersuchungsreihen bestätigt wird, kann man Q_p sicher eine Bedeutung bei der Diagnose von PMR und RZA zuweisen. Die Kombination eines pathologischen Q_p mit anderen veränderten Gerinnungsparametern, wie sie Tabelle 6 zeigt, kommt ebenfalls bei den Untersuchungsgruppen häufiger vor, wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung. Beachtenswert ist auch, daß bei 85% der Fälle mit pathologischem Q_p auch das Fibrinogen erhöht war, Bei der Kontrollgruppe war dies nur zu 20% der Fall.

Man kann die hier untersuchten Gerinnungsparameter aufgrund unserer Ergebnisse durchaus als brauchbare zusätzliche Hinweise zur Diagnose der PMR nutzen, falls die Symptomatik nicht eindeutig und das Ergebnis der Temporalisbiopsie negativ ausgefallen ist.

Neben der BSG eignen sie sich auch zur Verlaufskontrolle bei Kortikoid - Therapie, da sich die Werte bei ausreichender Dosierung kurzfristig normalisieren. Nach Abheilung, die allerdings erst nach mehreren Jahren erfolgen kann (7), bleiben die Werte auch nach Absetzen der Kortikosteroide normal, wie wir bei unseren Nachuntersuchungen feststellen konnten.

Die Pathogenese der laborchemischen Veränderungen besonders hinsichtlich der verlängerten PTZ, der erhöhten AP- und alpha-2 Globulin - Spiegel bei erniedrigtem Albumin sowie erhöhter Bromsulfalein (BSP) - Retention wurde bisher fast ausschließlich im Zusammenhang mit dem hypernephroiden Nierenkarzinom diskutiert. Ausgangspunkt der Überlegungen war die 1961 von STAUFFER (86) getroffene Feststellung, daß die oben genannten Veränderungen Ausdruck einer Leberfunktionsstörung sei, die sich nach Entfernung des Tumors zurückbildet und damit als reversibel betrachtet werden kann. Seitdem haben sich die Begriffe der "reversiblen hepatischen Dysfunktion" sowie des "Stauffer-Syndroms" etabliert. 1973 wurde die Annahme einer Leberfunktionsstörung von WINCKELMANN und WOLLENWEBER (89) widerlegt. Sie konnten erstmals eine normale, bzw. sogar gesteigerte Synthese der Vitamin-K-abhängigen Faktoren bei erniedrigtem Quick - Wert nachweisen. Die entsprechenden Konstellationen finden sich in hohem Maße auch in unserer Studie im Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Erkrankungen, sodaß man sie sicher nicht allein als paraneoplastisches Syndrom betrachten kann.

Da Einschränkungen der Leberfunktion in Bezug auf die Gerinnungsveränderungen offensichtlich keine Rolle spielen, werden andere Erklärungsmodelle diskutiert. So wurden bereits 1973 unspezifische Hemmkörper der Gerinnung als Ursache der verlängerten PTZ vermutet, ohne daß sie im einzelnen nachweisbar wären (89). Von ANDRASSY et al. (2) wurde eine unvollständige Fibrinpolymerisation nachgewiesen, die auf zirkulierende Fibrinmonomer - Fibrinsspaltprodukt - Komplexe zurückgeführt wird. Diese Vorstellung kann auch durch Ergebnisse unserer Studie unterstützt werden. Allerdings finden sich auch häufig verlängerte Thromboplastinzeiten, ohne daß FSP oder FM nachgewiesen wurden. Dies widerspricht dem von ANDRASSY et al. vermuteten Störungsmechanismus durch FM - FSP - Komplexe und der dahinterstehenden Vorstellung einer latenten, kompensierten Verbrauchskoagulopathie. Wir halten die Auffassung der Fibrinpolymerisationsstörung für vertretbar, glauben aber wie WINCKELMANN (91), daß deren Ursache noch ungeklärt ist.

Bei den häufig erhöhten Fibrinogenspiegeln kann man entweder einen verminderten Umsatz oder aber die erhöhte Synthese des Fibrinogens diskutieren. Letztere Annahme ist sehr viel wahrscheinlicher, wenn man die häufigen übernormalen Anstiege der von uns gemessenen Einzelfaktoren mitbedenkt. Dafür sprechen auch die Untersuchungen von FEDERICI (22) und von SCOTT (84), die jeweils signifikante Erhöhungen des von Willebrand - Faktors bei Patienten mit gesicherter RZA nachweisen konnten.

Bezieht man in diese Überlegungen noch die oft überhöhten Spiegel des C_3 - Komplementfaktors mit ein, so kann man annehmen, daß es bei der Auseinandersetzung des Körpers mit malignen oder entzündlichen Prozessen im Rahmen von Abwehrmechanismen zu einer unspezifischen Synthesesteigerung verschiedener Proteine kommt. Nach welchen Regeln dies erfolgt und welcher Sinn darin liegt, ist noch ungeklärt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es gibt bisher keine eindeutig pathognomonische laborchemische Befunde zur Diagnose der Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis, die im folgenden mit PMR und RZA abgekürzt werden.

Der Nachweis der RZA ist bislang nur histologisch zu erbringen. Es wird daher auf verschiedenen Wegen nach neuen diagnostischen Kriterien für diese Erkrankungen gesucht. Unter diesem Gesichtspunkt wurden in einer retrospektiven Studie die Krankenunterlagen und dabei speziell die Gerinnungsbefunde von 78 Patienten ausgewertet, die in den Jahren 1975 - 1983 in der Deutschen Klinik für Diagnostik Wiesbaden untersucht wurden.

Das Patientengut teilte sich in zwei Gruppen auf: 44 Patienten mit einer PMR ohne Nachweis einer RZA und 34 Patienten mit einer RZA und typischer Polymyalgie - Symptomatik. Als Kontrollgruppe dienten 33 Patienten mit chronischen Entzündungen unterschiedlicher Art, die in der Altersstruktur und der mittels der BSG eingeschätzten Entzündungsaktivität den Patienten der Untersuchungsgruppen I und II entsprachen.

Erhoben und ausgewertet wurden die klinischen Befunde Temperaturanstieg, Gewichtsverlust und die Schmerzausbreitung. Von den Laboruntersuchungen gingen als sogenannte Begleitparameter die BSG, das kleine Blutbild, die Serumeiweiß - Elektrophorese, Eisenhaushaltsparameter sowie Leberenzym-, Komplement- und Antikörperuntersuchungen in die Studie mit ein. Das spezielle Interesse galt den Gerinnungsuntersuchungen, besonders im Hinblick auf die Faktoren der Prothrombingruppe.

Hier wurden die Thromboplastinzeit und die Einzelfaktoren II, V, VII und X erhoben. Als vereinfachendes Vergleichsmaß wurde der Quotient des Mittelwertes der Einzelfaktoren mit dem Quick - Wert gebildet und wegen des oft gegensinnigen Verhaltens dieser Werte als Diskordanzkoeffizient Q_p bezeichnet. Daneben wurden Fibrinogenspiegel, Fibrinmonomere und Fibrin (ogen) - Spaltprodukte sowie Thrombin- und Reptilasezeiten ausgewertet.

Die Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich der klinischen Befunde und der begleitenden Laborparameter entsprachen überwiegend den aus der Literatur bekannten Dimensionen. Die oben genannten Gerinnungsuntersuchungen wurden bei diesen Erkrankungen erstmalig ausgewertet. Die Ergebnisse innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen lassen weiterhin die Annahme zu, daß es sich bei der PMR und bei der RZA um verschiedene Erscheinungsformen der gleichen Grunderkrankung handelt. Gegenüber der Kontrollgruppe sind die Häufigkeiten pathologischer Q_p - Werte derartig erhöht, daß man dies als überzufällig werten kann. Eine statistische Beweisführung erschien uns in Anbetracht der geringen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen als unangemessen. Nach den erhobenen Befunden sind pathologische Q_p - Werte besonders in Verbindung mit stark erhöhten Fibrinogenspiegeln ihrem Charakter nach zwar unspezifische Veränderungen, jedoch wertvolle zusätzliche diagnostische Kriterien für eine PMR, bzw. RZA.

Zur Pathogenese der festgestellten Gerinnungsveränderungen gibt es bisher keine eindeutigen Erkenntnisse. Die verlängerte TPZ wird im Zusammenhang mit dem häufigen Auftreten von FM und FSP auf eine Fibrinpolymerisationsstörung zurückgeführt, da eine Lebersynthesestörung im Sinne des ursprünglichen "Stauffer-Syndroms" widerlegt wurde. Die Ursache dieser Polymerisationsstörung wird heute noch unterschiedlich gedeutet. Auf der einen Seite wird eine latente, kompensierte intravasale Verbrauchskoagulopathie angeschuldigt, andererseits wird das Vorkommen bislang nicht näher identifizierter Hemmstoffe der Fibrinbildung diskutiert. Derzeitig muß man wohl die Ursache dieser interessanten und widersprüchlichen Gerinnungsveränderungen sowie deren Vorkommen bei gewissen Malignomen als ungeklärt betrachten. Sie sind aber nicht mehr ausschließlich als paraneoplastisches humorales Syndrom anzusehen. Wie bei anderen entzündlichen Krankheiten kommt es bei der PMR und der RZA offensichtlich zu einer Synthesesteigerung mehrerer Eiweißkörper. Dies betrifft hier vor allem die C_3 - Komplementfaktoren, das Fibrinogen, die Einzelfaktoren der Prothrombingruppe und, wie zwei neuere amerikanische Untersuchungen zeigen, auch den Faktor VIII - von Willebrand - Faktor.

Besonders hinsichtlich der Auswertung der Gerinnungsuntersuchungen geben die Ergebnisse dieser Studie interessante Hinweise zur Diagnose der Polymyalgia rheumatica und der Riesenzellarteriitis; die Pathogenese dieser Krankheitsbilder bleibt jedoch weiterhin unklar.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Den hier alphabetisch aufgelisteten Autoren - Namen entsprechen die in der Arbeit in Klammern angegebenen Zahlen.

1. ALESTIC, K., J. BARR
Giant - cell Arteritis. A Biopsy study of Polymyalgia Rheumatica including one case of Takayasu's Disease.
Lancet I (1963), 1288 - 1230
2. ANDRASSY, K., H. GÄRTNER, W.H. SIEDE, E. RITZ,
G. RIEDASCH, K. MÖHRING, R. ZIMMERMANN, E. MATOUSCHEK
Stauffer's Syndrome in Renal Cell Carcinoma
Evidence for Intravascular Coagulation.
Klin. Wschr. 58 (1980), 91 - 97
3. BAGRATUNI, L.
A rheumatoid syndrome occuring in the elderly.
Ann. Rheum. Dis. 12 (1953), 98 - 104
4. BAGRATUNI, L.
Anarthritic rheumatoid disease.
Lancet II (1956), 694 - 697
5. BARBER, H.S.
Myalgic syndrome with constitutional effect.
Polymyalgia rheumatica.
Ann. Rheum. Dis. 16 (1957), 230 - 237

6. BECK, R.
Klinische und histologische Befunde bei Arteriitis temporalis.
Dissertation, Erlagen 1981
7. BEHN, A.R., T. PERERA, A.B. MYLES
Polymyalgia rheumatica and corticosteroids.
Ann. Rheum. Dis. 42 (1983), 374 - 378
8. BERG, D., K. BANDILLA, W. ADAM
99 mTc Joint imaging in Polymyalgia rheumatica.
XIV Int. Congress of rheumatology (1977)
9. BERG, D.
Das bösartige Gesicht entzündlich-rheumatischer Erkrankungen: Polymyalgia rheumatica und Panarteriitis nodosa.
Therapiewoche 30 (1980), 4524 - 4534
10. BERG, D., K. BANDILLA
Polymyalgia rheumatica (arteriitica), eine harmlose Krankheit?
Internistische Welt 8 (1982), 252 - 257
11. BOETTIGER, L.E., C.A. SVEDBERG
Normal erythrocyte sedimentation rate and age.
Brit. med. J. II (1967), 85 - 87
12. BRUCE, W.
Senile rheumatic gout
Brit. med. J. II (1888), 811

13. BRUK, M.J.
Articular and vascular manifestations of
polymyalgia rheumatica.
Ann. Rheum. Dis. 26 (1967), 103 - 116
14. BROOKE, M.H., H. KAPLAN
Muscle pathology in rheumatoid arthritis,
polymyalgia rheumatica and polymyositis.
Arch. of Pathology 94 (1972), 101 - 119
15. CHAVANNES, F.
La pseudopolyarthrite rhizomelique.
These, Lausanne 1972
16. CLAUSS, A.
Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Be-
stimmung des Fibrinogens.
Acta Haemat. 17 (1957), 237
17. COHEN, D.N.
Temporal arteritis improvement with repeat
biopsies.
Trans. Amer. Acad. Ophtal. Otolaryng. 77 (1973),
74 - 85
18. DOUGLAS, W.A., B.A. MARTIN, J.H. MORRIS
Polymyalgia rheumatica: An Arthroscopic Study of
the Shoulder Joint.
Ann. Rheum. Dis. 42 (1983), 311 - 316
19. ESPINOZA, L.R., P. BRIDGEFORD, M. LOWENSTEIN,
T.S. BOCANEGRA, F.B. VASEY, B.F. GERMAIN
Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis:
Circulating Immune Complexes.
J. Rheumatol. 9 : 4 (1982), 556 - 560

20. FASSBENDER, R., M. ANNEFELD
Elektronenoptische, morphometrische und histochemische
Untersuchungen der Skelettmuskulatur von Patienten
mit Polymyalgia Rheumatica.
Z. Rheumatol. 41 (1982), 248 - 255
21. FEDERICI, A.B., R.I. FOX, L.R. ESPINOZA,
T.S. ZIMMERMANN
Elevation of von Willebrand factor is independent
of erythrocyte sedimentation rate and persists after
glucocorticoid treatment in giant cell arteritis.
Arthritis Rheum. 27:9 (1984), 1046 - 1049
22. FORESTIER, J., A. CERTONCINY
Pseudo-polyarthrite rhizomelique.
Rev. Rheum. 20 (1953), 854 - 862
23. GALLOIS, P.M., M. FALCONNET, A. DHERS, G. PLAUCHU,
J. CAVALLANO, J.B. COGNET
Aspects Clinique De La Maladie De Horton En
Medicine Interne.
Lyon Med. 241 : 12 (1979), 837
24. GEISTHÖVEL, W.
Gibt es eine reversible hepatische Dysfunktion
beim Nierenkarzinom (Stauffer - Syndrom)?
Med. Klin. 78 (1983), 446 - 449
25. GEISTHÖVEL, W., H.-J. PETERS
Verlängerte Thromboplastinzeit und Polyglobulie
beim Nierenkarzinom
Med. Klin. 78 (1983), 465 - 467, 470

26. GELERNTER, M.
Klinischer Verlauf bei Arteriitis Temporalis.
Dissertation, Berlin 1978
27. GERBER, N.J., B. ROBERTS
Polymyalgia rheumatica. Klinisch - histologische
Studie an 46 Fällen.
Z. Rheumatol. 36 (1977), 275 - 284
28. GERBER, N.J.
Polymyalgia rheumatica. Ein Teilaspekt der Riesen-
zellarteriitis.
Erg. Inn. Med. 40 (1978), 85 - 149
29. GIRMANN, G., M. GRATZL, H. PEES, H.-B. von SEEBACH,
P.G. SCHEURLEN
Beitrag zur Ätiologie der reversiblen hepatischen
Dysfunktion (Stauffer - Syndrom) bei Nierentumoren.
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 480 - 484
30. GLICK, E.N.
Raised serum alkaline phosphatase levels in
polymyalgia rheumatica.
Lancet II (1972), 328
31. GODAL, H.C., U. ABILDGAARD
Gelation of soluble fibrin in plasma by ethanol.
Scand J. Haematol. 3 (1966), 342
32. GROB, P.J., H. JEMELKA
Die Beta_{1A} - Bestimmung in der Klinik.
Schweiz. med. Wschr. 101 (1971), 223 - 228

33. HALL, G.H., T. HARGREAVES
Giant - cell arteritis and raised serum alkaline
phosphatase levels.
Lancet II (1972), 48
34. HAMARD, M., A. CANNAT, M. SELIGMANN
La recherche d'anticorps antinucleaires par
immunofluorescence.
Rev. franc. Etud. clin. biol. 9 (1964), 716 - 728
35. HAMILTON, C.R., W.M. SHELLEY, P.A. TUMULTY
Giant cell arteritis including temporal arteritis
and polymyalgia rheumatica.
Medicine 50 (1971), 1 - 27
36. HAMRIN, B., N. JONSSON, T. LANDBERG
Arteritis in "polymyalgia rheumatica".
Lancet I (1964), 397 - 401
37. HAMRIN, B., N. JONSSON, S. HELLSTEN
Polymyalgia arteritica. Further clinical and histo -
pathological studies with a report of six autopsy
cases.
Ann. Rheum. Dis. 27 (1968), 397 - 405
38. HAMRIN, B.
Polymyalgia arteritica.
Acta med. scand. Suppl. 533 (1972), 1 - 131
39. HAUSMANN, K.
Klinik der Störungen des Eisenstoffwechsels.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 84 (1978) 55

40. HAWIGER, J., S. NIEWIAROWSKI, V. GUREVICH,
D.P. THOMAS
Measurement of fibrinogen and fibrin degradation
products in serum by staphylococcal clumping test.
J. Lab. clin. Med. 75 (1970), 93
41. HAZLEMANN, B.L., A. GOLDSTONE, D. VOOK
Association of polymyalgia rheumatica and giant -
cell arteritis with HLA - 8.
Brit. med. J. 2 (1977), 989 - 991
42. HAZLEMAN, B.L., J.C.M. MAC LENNON, M.M. ESINI
Lymphocyte proliferation to artery antigen as a
positive diagnostic test in polymyalgia rheumatica.
Ann. Rheum. Dis. 34 (1975), 122 - 127
43. HEALY, L.A., K.R. WILSKÉ
Anemia as a presenting manifestation of giant
cell arteritis.
Arthr. Rheum. 14 (1971), 138 - 141
44. HEILMEYER, L., W. KEIDERLING, F. WÖHLER
Der Eisenstoffwechsel beim Infekt und die Ent-
giftungsfunktion des Speichereisens.
Dtsch. Med. Wschr. 83 (1958), 1965
45. HOLST, J.E., E. JOHANSEN
A special type of rheumatic disease
Acta med. scand. 122 (1945), 258 - 270
46. HORTON, B.T., T.B. MAGATH, G.E. BROWN
An undescribed form of arteritis of the temporal
vessels.
Proc. Staff Meetings of Mayo Clin. 7 (1932), 700

47. HORTON, B.T., T.B. MAGATH
Arteritis of the temporal vessels.
Proc. Mayo Clin. 12 (1937), 548
48. HUNDER, G.G., H.L. BAKER, A.L. RHOTON, S.G. SHEPS,
L.E. WARD
Superficial temporal arteriography in patients
suspected of having temporal arteritis.
Arthr. Rheum. 15 (1972)
49. HUNDER, G.G.
Polymyalgia rheumatica.
J. rheumatology 1 (1974) 140 - 142
50. HUTCHINSON, J.
Diseases of the arteries. On a peculiar form of
thrombotic arteritis of the aged which is sometimes
productive of gangrene.
Arch. Surg. (London) 1 (1890), 323
51. HÜWEL, N.
Polymyalgia rheumatica. Klinik, Therapie, Histologie.
Dissertation, Mainz 1978
52. JACOBI, G.H., S. ABDELHAMID, T. PHILIPP
Das Stauffer - Syndrom, beiträg zum paraneoplastischen
Leberdysfunktionssyndrom beim Nierenzellkarzinom.
Urologe A 15 (1976), 78 - 82
53. KAISER, H.
Polymyalgia rheumatica, eine wenig bekannte, ent-
zündlich - rheumatische Alterskrankheit.
Münch. med. Wschr. 111 (1969), 1609 - 1614

54. KALTWASSER, J.P., E. WERNER
Serum - Ferritin.
Berlin - Heidelberg - New York 1980
55. KÄMMERER, E.
Über die sogenannte Arteriitis temporalis.
Der Nervenarzt 31 : 4 (1960), 154 - 161
56. KARGES, H.E., N. HEIMBERGER
Immunologische Methoden in der Blutgerinnung.
Lab. med. 2 (1978), 8
57. KERSLY, G.D.
A Myalgic Syndrome of the Aged with Systemic Reaktion.
II Congresso Europeo de Rheumatologia, Barcelona 1951,
388
58. KNORRING, J. von, T. SOMER
Malignancy in association with polymyalgia rheumatica
and temporal arteritis.
Scand. J. Rheumatol. 3 (1974), 129 - 135
59. KNORRING, J. von, C. WASASTJERNA
Liver Involvement in Polymyalgia Rheumatica.
Scand. J. Rheumatol. 5 (1976), 197 - 204
60. KOGSTAD, O.A.
Polymyalgia rheumatica and its relation to
arteritis temporalis.
Acta med. scand. 178 (1965), 591 - 598
61. KULVIN, S.
Erythrocyte sedimentation in elderly.
Arch. Ophthalmol. 88 (1972), 617

62. LAURELL, C.B.
Elektroimmunoassay.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 29 Suppl (1972), 21
63. LOVISETTO, P., L. MARCHI, E. GILARDI, D. MAIRANO,
V. BIARESE
L'arterite gigantocellulare di Hutchinson-Horton
e la polimialgia rizomelica. Nota I. - L'arterite
di Hutchinson-Horton.
Minerva Med. 75 : 17 (1984), 951 - 954
64. MERCKS, C.
Die Arteriitis Temporalis. Eine vergleichende
Untersuchung an 35 Patienten.
Dissertation, Berlin 1982
65. MIEHLE, W.
Polymyalgia arteriitica (rheumatica).
Wien. klin. Wschr. 95 (1983), 855 - 860
66. MIEHLKE, K., A. BÖNI, R. SCHOEN
Klinik der rheumatischen Erkrankungen
Berlin 1970
67. MIEHLKE, K., D. WESSINGHAGE
Entzündlicher Rheumatismus Band I
Berlin 1976
68. OESTBERG, G.
Morphological changes in the large arteries in
Polymyalgia arteritica.
Acta med. scand. Suppl. 533 (1972), 135 - 159

69. OHLEN, J.
Eisenstoffwechselstörungen - Pathogenese, Diagnostik
und Therapie.
Mannheim (Boehringer) 1982
70. OLHAGEN, B.
Polymyalgia rheumatica. A form of senile arteritis?
Acta rheum. scand. 9 (1963), 157 - 164
71. PALM, E.
The ocular crisis of the temporal arteritis syndrome
(Horton).
Acta ophthal. 36 (1958), 208 - 243
72. PAICE, E.W., F.W. WRIGHT, A.G. HILL
Sternoclavicular Erosions in Polymyalgia Rheumatica.
Ann. Rheum. Dis. 42 : 4 (1983), 379 - 383
73. PAOLAGGI, J.B., D. CHAOUAT, D. BARRES, H. HOFFMAN,
L. AUQUIER
Etude des variations comparees de la vitesse de
sedimentation de l'haptoglobine et de orosomucoide
au cours de l'evolution des pseudopolyarthrites
rhizomeliques et arterites temporales.
Sem. Hop. Paris 59 : 8 (1983), 523 - 528
74. PARK, J.R., J.G. JONES, D. HARKISS, B.L. HAZLEMAN
Circulating immune complexes in polymyalgia rheumatica
Ann. Rheum. Dis. 40 (1981), 360 - 365
75. PERLICK, E., A. BERGMANN
Gerinnungslaboratorium in Klinik und Praxis
Leipzig 1971, 237

76. PFORR, H.
Langfristbeobachtungen bei Polymyalgia rheumatica.
Dissertation, München 1980
77. PORSMAN, V.A.
Arteritis in old age.
Proc. II Congreso Europ. Rheum. Barcelona (1951),
479 - 481
78. PROCTOR, R.R., S.I. RAPAPORT
The partial thromboplastin time with kaolin.
Amer. J. Clin. Path. 36 (1961), 212
79. PSCHYREMBEL, W.
Klinisches Wörterbuch mit klinischen Syndromen
und Nomina Anatomica.
Stichwort : Arteriitis
Berlin - New York Vol. 254 (1982), 86
80. QUICK, A.J., H. STANLEY - BROWN, U.M. BANCROFT
A study of the coagulation defect in hemophilia
and in jaundice.
Amer. J. Med. Sci. 190 (1935), 501
81. RIDDLE, J.M., G.B. BLUHM, W.C. PITCHFORD, H. Mc ELROY,
C. JIMENEZ, J. LEISEN, K. VENKATASUBRAMANIAN
A comparative study of platelet reactivity in
arthritis.
Ann NY Acad Sci 370 (1981), 22 - 29
82. ROTH, E., W. HUNSTEIN, H.P. SEELIG, R. WALDHERR,
E. ROTH
Immunhistologische und histologische Befunde der
Arteria Temporalis bei Polymyalgia Rheumatica.
Z. Rheumatol. 41 (1982), 256 - 262

83. SCHULZ, F.H.

Eine einfache Bewertungsmethode von Leberparenchym-
schäden (volumetrische Fibrinbestimmung).

Acta Hepat. 3 (1955), 306

84. SCOTT, T.P., T.M. DANIELS, L.J. RINGS, F.J. KAZMIER,
J.M. BOWIE, G.G. HUNTER

Faktor VIII - von Willebrand Faktor in Giant Cell
Arteritis and Polymyalgia Rheumatica.

Mayo Clin Proc 60 (1985), 457 - 462

85. SERRE, H., L. SIMON

De la pseudo - polyarthrite rhizomelique au rhumatisme
inflammatoire rhizomelique des gens ages.

Rhumatologie 14 (1961), 1 - 9

86. STAUFFER, M.H.

Nephrogenic Hepatosplenomegaly

Gastroenterology 40 (1961), 694

87. VELVART, M., M. FELDER, K. FEHR, G. SOMMERMEYER,
M. CANCER, F.J. WAGENHÄUSER, A. BÖNI

Temporal arteritis in polymyalgia rheumatica:

Immune complex deposits and the role of the leukocyte
elastase in the pathogenesis.

Z. Rheumatol. 42 (1983), 320 - 327

88. WENZEL, E., A. HOLZHÜTER, F. MUSCHIETTI, B. ANGELKORT,
H.G. OCHS, S. PUSZTAI - MARKOS, H. NOWAK, H. STÜRNER

Zuverlässigkeit des Fibrinogen - (Fibrin) - Spalt-
produktnachweises im Plasma mit Thrombinkoagulase-,
Reptilase- und Thrombingerinnungszeit.

Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 746

89. WINCKELMANN, G., J. WOLLENWEBER
Reversible biochemische Serumveränderungen bei
Patienten mit hypernephroidem Karzinom.
Dtsch. med. Wschr. 36 (1973), 1656 - 1663
90. WINCKELMANN, G., W. REMMELE
Diagnostische Problemfälle:
Hypernephroides Nierenkarzinom mit Stauffer - Syndrom.
Hess. Ärzteblatt 10 (1978), 1139 - 1150
91. WINCKELMANN, G., K. BANDILLA, D. BERG
Blutgerinnungsveränderungen als zusätzliche
diagnostische Leitsymptome einer Polymyalgia
rheumatica und Riesenzellarteriitis.
Abstracts IX European Congress of Rheum.,
Wiesbaden 1979
92. WOLLENWEBER, J.
Varikozele, Polyglobulis und Leberfunktionsstörungen.
Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972), 838 - 840
93. WORWOOD, M.
Serum - Ferritin, in JACOBS, A., WORWOOD, M. (eds):
Iron in Biochemistry and Medicine II
London, New York 1980
94. WYSS, T.M. MUMENTHALER, R. HOIGNE, B. GLOOR
Neurologische Aspekte der Arteriitis cranialis
Schweiz. Arch. Neurol. 117 : 2 (1975), 255 - 267

PNR: NAME: VORNAME: Unt.NR:

Diagnosen: Prodromalzeit:

Klinische Symptomatik:

Laborbefunde:

BSG: / Blutbild: Erys: / nl Hb: g / dl Hk: Thrombozyten: / nl

Eiweiß: Gesamt: g / dl Elektrophorese: Alb.: % Glob.: d.: % : % : % : %

Enzyme: SGPT: U / l Alkalische Phosphatase: U / l Eisen: Fe⁺⁺: / dl Ferritin: ng / ml

Spezialuntersuchungen: Komplement: C₃: C₄: ANF: Titer nDNS-AK %

Blutgerinnung:(erweiterter 'STAUFFER' - Status) Beurteilung:

- | | | | |
|----------------------------------|------|----------------------|---|
| 1. Partielle Thromboplastinzeit: | Sec | 7. Quick - Test: | % |
| 2. Thrombinzeit: | Sec | 8. Faktor V: | % |
| 3. Reptilasezeit: | Sec | 9. Faktor VII: | % |
| 4. Äthanoltest: | | 10. Faktor X: | % |
| 5. Fibrin (ogen) spaltprodukte: | g/ml | 11. Prothrombin: | % |
| 6. Fibrinogen (Hitze): | g/l | Mittelwert 8. - 11 | % |
| 7. Fibrinogen (Clauss): | g/l | Diskordanz - Koeff.: | |

LEBENS LAUF

Ich wurde am 2. Mai 1952 als erster Sohn des Architekten Werner Schmidt und seiner Ehefrau Grete, geborene Kunze, in Landau in der Pfalz geboren.

Von 1959 bis 1971 erfolgte der Besuch der Grundschule und des staatlichen Otto-Hahn Gymnasiums in Landau. Nach der Reifeprüfung im Mai 1973 wurde ich Zeitsoldat bei der Bundeswehr, dort Lehrgänge zur Offizierslaufbahn; Ende Februar 1974 Entlassung als Leutnant der Reserve.

Zwischen 1974 und 1977 absolvierte ich ein Grundstudium der Germanistik, Pädagogik und Politikwissenschaft, daneben war ich regelmäßig in der Krankenpflege an der I. Med. Universitätsklinik der Johannes-Gutenberg Universität in Mainz tätig. Von Oktober 1977 bis April 1984 studierte ich in Mainz und Frankfurt Humanmedizin, Approbation als Arzt im Mai 1984.

Von Juli 1984 bis Dezember 1985 war ich als chirurgischer Assistenzarzt am Fachbereich Colo-Proctologie der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden tätig. Seit Januar 1986 setze ich meine chirurgische Weiterbildung am Krankenhaus des Märkischen Kreises in Lüdenscheid fort.

Seit Juni 1985 bin ich mit Andrea Leipnitz-Schmidt verheiratet.

Helmut Schmidt

